

JAPHAC



japhac.wix.com/japhac  
ISSN 2358-3495

Review Article/Artigo de Revisão  
Received 17 Apr 2015;  
Revised – 11 May 2015;  
Accepted – 17 May 2015;  
Published online: 12 Aug 2015

## Efetividade e Segurança das Estatinas

Fabiana Duarte Bertusso<sup>1</sup>, Camilo Molino Guidoni<sup>2</sup>,  
Paulo Roque Obreli-Neto<sup>3</sup>, André de Oliveira Baldoni<sup>4\*</sup>,

1 – Farmacêutica Especialista em Farmacologia e Farmacoterapia pela Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO).

2 - Farmacêutico, Doutor em Ciências Farmacêuticas, Professor de Farmácia Clínica da Universidade Estadual de Londrina (UEL). 3 - Farmacêutico, Pós-doutorado em Ciências Farmacêuticas, Professor de Farmácia Clínica das Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO). 4 - Farmacêutico, Doutor em Ciências Farmacêuticas, Professor de Farmácia Clínica da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ). \*Autor correspondente: Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ) – Campus Centro Oeste Dona Lindu (CCO).

\*Autor Correspondente: ✉ andrebaldoni@ufsj.edu.br

**Resumo:** As estatinas são os fármacos mais utilizados na atualidade para o tratamento das dislipidemias, com o propósito de diminuir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e reduzir os riscos de doenças cardiovasculares (DCV). Diante disso, o objetivo desta revisão é identificar e analisar os estudos sobre efetividade e/ou segurança das estatinas. Para realização desta revisão foi realizada uma busca de artigos científicos no Scielo utilizando os seguintes descritores “estatinas”, “simvastatina”, “atorvastatina”, “rosuvastatina”, “fluvastatina” e “pravastatina”. Foram incluídos artigos publicados até 31/10/2013 que avaliassem algum parâmetro de efetividade e/ou segurança de algum fármaco da classe das estatinas. Foram excluídos estudos de revisões, correspondência, editorial, carta e estudos realizados em animais. Com estes descritores foram identificados 284 estudos. Após análise dos critérios de inclusão e exclusão foram incluídos 13 artigos. Nos estudos encontrados, observou-se que as estatinas reduzem o colesterol total em torno de 25%, LDL-C de 28%, triglicérides de 25% e aumento médio de HDL-C de 15%. De forma geral, observa-se que os eventos adversos mais prevalentes das estatinas estão relacionados a alterações musculares (com aumento dos níveis de creatinofosfoquinase - CPK) e de alterações hepáticas (com aumento dos níveis de Aspartato aminotransferase – ALT – e Alanina-aminotransferase - AST). Quando comparadas entre si, as estatinas demonstraram efetividade variada e perfil de segurança semelhante, visto que, de forma geral, os eventos adversos das estatinas são semelhantes e devem ser monitorados de forma sistemática na prática clínica.

**Palavras-chave:** Estatinas; Saúde Baseada em Evidências; Farmacoterapia.

**Abstract (Effectiveness and Safety of Statins):** Nowadays, statins are drugs used for the treatment of dyslipidemia, in order to reduce the levels of plasma lipoproteins rich in cholesterol and reduce the risk of cardiovascular diseases (CVD). Thus, the objective of this review is to identify and analyze the studies on effectiveness and / or safety of statins. To perform this review was carried out a search of scientific articles in SciELO using the following descriptors "statins", "simvastatin", "atorvastatin", "rosuvastatin", "fluvastatin" and "pravastatin". The survey included all the articles published until 10.31.2013. It were included articles to assess any parameter effectiveness and / or safety of any statin class. It were excluded reviews, correspondence, editorial, letter and animal studies. With these descriptors were identified 284 studies. After analyzing the inclusion and exclusion criteria it were included 13 articles. It was observed that statins reduce total cholesterol by about 25%, LDL-C 28% triglyceride 25% and an average increase of HDL-C by 15%. In general, it is observed that the most prevalent adverse effects of statins are related to muscular changes (an increase of creatinine phosphokinase - CPK) and liver disorders (with raised of aspartate aminotransferase – ALT – and aspartate aminotransferase - AST - levels). When compared to each other, statins have shown varied effectiveness and similar safety profile, as, in general, the adverse events of statins are similar and should be monitored systematically in clinical practice.

**Keywords:** Statins; Evidence-Based Health; Pharmacotherapy.

## Introdução

Na atualidade as doenças cardiovasculares (DCV) são as maiores causas de mortalidade no mundo<sup>1</sup>. No Brasil, as doenças do aparelho circulatório foram a maior causa de mortalidade na década de 1980, que permaneceu nos últimos trinta anos, seguida pelas causas relacionadas com os sintomas, sinais e as afecções mal definidas que representaram a segunda causa mais frequente<sup>2</sup>. Dentre os diversos fatores de risco para DCV, as dislipidemias vêm surgindo como um dos mais importantes, as quais consistem em modificações nos níveis lipídicos na circulação, caracterizando qualquer alteração envolvendo o metabolismo lipídico<sup>2,3</sup>.

Neste contexto, as estatinas são os principais recursos terapêuticos disponíveis para redução de colesterol total e LDL-C. Seu uso contínuo reduz a morbidade e a mortalidade cardiovascular decorrente da doença aterosclerótica, visto que a administração das estatinas demonstra ser efetiva na prevenção primária e secundária em pacientes de baixo e alto risco cardiovascular. Atualmente, seis estatinas são empregadas clinicamente no Brasil: lovastatina, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina. Estas duas últimas são consideradas as estatinas de longa ação, e a nova geração de estatinas sintéticas<sup>4,5</sup>.

Diversos estudos já demonstraram que a diminuição dos níveis do colesterol total e LDL-C está associada a uma menor incidência de eventos cardiovasculares (Infarto Agudo do Miocárdio e Acidente Vascular Cerebral). Em particular, os fármacos inibidores da HMGCoA-redutase (hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A redutase), estatinas, reduzem efetivamente a mortalidade e os eventos coronarianos, representando poderoso instrumento na prevenção e no controle da aterosclerose<sup>2,6</sup>.

As estatinas são os fármacos mais utilizados na atualidade para o tratamento das dislipidemias, com o propósito de diminuir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e reduzir os riscos de DCV. No entanto, devido à diversidade de opções terapêuticas disponíveis, da variabilidade dos custos e da escassez de evidências científicas que analisem os parâmetros de efetividade e segurança das estatinas, a realização desta revisão torna-se essencial, de forma que os resultados possam contribuir com a prática da Saúde Baseada em Evidências (SBE), sobretudo no âmbito da cardiologia, visto que este trabalho possui como objetivo primordial identificar e analisar os parâmetros de efetividade e a segurança das estatinas em seres humanos<sup>4,7</sup>.

## Métodos

### *Identificação e seleção dos artigos*

Os artigos foram selecionados por meio de uma revisão na literatura que foi realizada na base de dados do Scielo ([www.scielo.br](http://www.scielo.br)). A revisão foi baseada nos critérios de busca e seleção recomendados por Liberati et al. (2009)<sup>8</sup> por meio do trabalho “PRISMA statement”. Os descritores de busca foram “estatinas”, “sinvastatina”, “atorvastatina”, “rosuvastatina”, “fluvastatina” e “pravastatina”. Estas palavras foram utilizadas separadamente para a realização da busca. Foram incluídos artigos em Inglês, Espanhol e Português, publicados até 31 de Outubro de 2013. Os artigos encontrados com os descritores previamente citados foram identificados e posteriormente foram lidos os títulos e resumos para seleção prévia de trabalhos, cujos objetivos estavam relacionados à efetividade e/ou segurança das estatinas. Os artigos repetidos foram excluídos. Na última etapa os artigos foram lidos na íntegra para confirmação do escopo do trabalho e para coleta das variáveis de interesse.

### *Crítérios de inclusão e de exclusão*

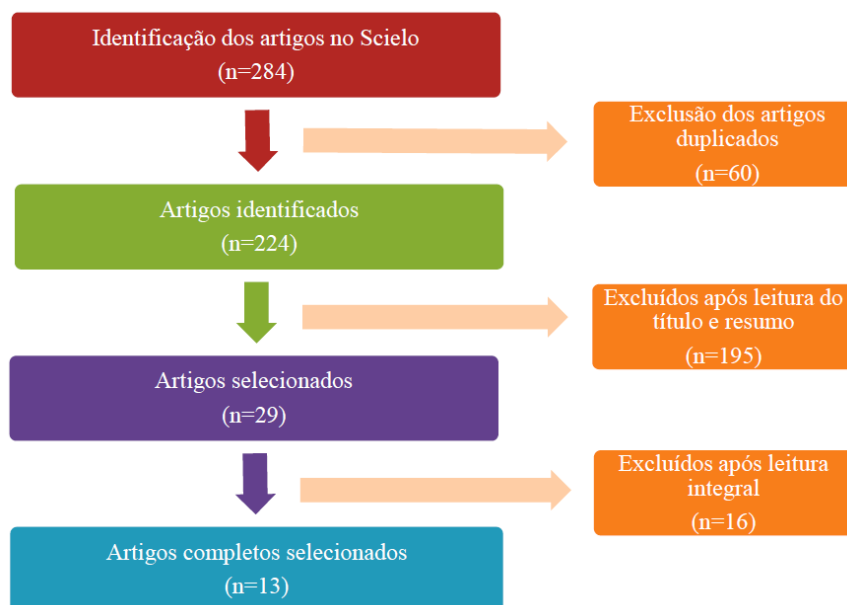
Foram incluídos apenas artigos que avaliassem algum parâmetro de efetividade e/ou segurança de algum fármaco da classe das estatinas. Foram considerados parâmetros de efetividade os seguintes indicadores laboratoriais e/ou clínicos: valores de

colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), triglicérides e diminuição dos fatores de risco para DCV; enquanto que os parâmetros de segurança considerados foram: alterações nos níveis de Creatino Quinase (CK), e das enzimas hepáticas, Aspartato Aminotransferase (ALT) e Alanina Aminotransferase (AST). Foram excluídos estudos de revisões, correspondência, editorial, carta e estudos realizados em animais.

Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura analítica integral para identificação das variáveis de interesse, sendo: ano e país de publicação dos estudos, medicamento(s) utilizado(s), tamanho da amostra, idade média dos pacientes, tempo de tratamento, delineamento do estudo e parâmetros de efetividade e segurança.

## Resultados e Discussão

Com a estratégia de busca definida foram identificados 284 estudos, sendo que 60 foram excluídos em uma pré-seleção por serem identificados como artigos duplicados. Em seguida, 195 artigos foram excluídos após leitura do título e/ou resumo por não possuírem resultados relacionados à efetividade e/ou segurança das estatinas, por serem estudos de revisão, correspondência, editorial, carta e/ou estudos realizados em animais. Após a leitura integral, 16 artigos foram excluídos por não contemplarem resultados de efetividade e/ou segurança das estatinas, sendo, então incluídos 13 artigos no estudo (Figura 1).



**Figura 1.** Diagrama de fluxo para seleção dos artigos, de acordo com as recomendações do PRISMA statement<sup>8</sup>.

Dentre os trabalhos selecionados a maioria (69,2%) foi realizada com apenas uma estatina, sendo a sinvastatina o fármaco mais estudado, estando presente em 16,1% dos estudos. Em relação ao perfil dos estudos, 53,8% dos artigos analisaram parâmetros de segurança; 76,9% analisaram parâmetros de efetividade e 38,4% analisaram ambos, sendo que os parâmetros de efetividade mais estudados foram níveis de colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicérides; enquanto que os de segurança ficaram restritos aos níveis das enzimas hepáticas ALT, AST e da enzima muscular CPK.

Para análise final foram selecionados artigos desenvolvidos em diversos países, sendo: Brasil (7), Espanha (3), México (2) e Argentina (1). Foram localizados artigos que avaliaram a efetividade e segurança de todas as estatinas, porém a mais estudada foi a sinvastatina, seguida pela rosuvastatina e

atorvastatina. Dois estudos estudaram concomitantes todas as estatinas, Meaney, et al., (2004)<sup>9</sup>, que estudou sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, e cerivastatina – já retirada de mercado, e Spalvieri, et al., (2011)<sup>10</sup>, que estudou a sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, e rosuvastatina. Todos os estudos selecionados foram do tipo longitudinal prospectivo. Os resultados encontrados estão descritos nas tabelas 1 e 2.

**Tabela 1.** Perfil dos artigos relacionados à efetividade e/ou segurança das estatinas.

Referência, Ano e País de publicação	Medicamento(s) Estudado(s)	Tamanho da amostra (nº pacientes)	Faixa etária analisada e/ou Idade média dos pacientes (anos)	Tempo de Acompanhamento	Parâmetro(s) de Efetividade	Parâmetro(s) de Segurança
Domingos et al. (2012) <sup>11</sup> , Brasil.	Rosuvastatina (e ciprofibrato)	648 Pacientes HIV positivos	Dado não apresentado	5 anos	- Colesterol total - HDL-C - LDL-C - Triglicérides	- ALT/AST - CPK
Oliveira et al. (2012) <sup>12</sup> , Brasil.	Rosuvastatina	135 Pacientes Submetidos a Implante de “Stent” Coronariano	60	13 meses	- Parâmetros clínicos não foram avaliados	- Creatinina sérica - Clearance de creatinina
Spalvieri, Oyola (2011) <sup>10</sup> , Argentina.	Atorvastatina, Fluvastatina, Simvastatina, Rosuvastatina, Pravastatina e Lovastatina	623	Maiores de 60 anos: 61,9% De 45 a 60 anos: 33,9% Até 45 anos: 4,2%	6 meses	- Incidência de efeitos adversos	- CPK - ALT
Serrano-Junior et al. (2010) <sup>13</sup> , Brasil.	Sinvastatina e atorvastatina (e clopidogrel)	83 Pacientes Submetidos a Implante de “Stent” Coronariano	Entre 40 e 80	Dado não apresentado	- Número de plaquetas - Níveis de P-selectina - GP IIb/IIIa (sem e com ADP)	- Parâmetros de segurança não foram avaliados
Hernandes et al. (2008) <sup>14</sup> , México.	Rosuvastatina.	22 Pacientes com síndrome coronariana aguda	> 35	6 meses	- Parâmetros clínicos não foram avaliados	- Quantificação de Óxido Nítrico - Quantificação da capacidade antioxidante total
Ghattas et al. (2007) <sup>1</sup> , Brasil.	Atorvastatina “Administrada em doses não diárias”	100	> 25	18 semanas	- Colesterol total - HDL-C - LDL-C - Triglicérides	- Parâmetros de segurança não foram avaliados
Bobadilha et al. (2006) <sup>15</sup> , Espanha.	Atorvastatina	Estudo realizado com pacientes com DM2	Entre 40 e 75	Dado não apresentado	- Custo-efetividade	- Parâmetros de segurança não foram avaliados
Gama et al. (2005) <sup>16</sup> , Brasil.	Sinvastatina	1	71	< 30 dias	- LDL-C	- CPK
Meaney et al. (2004) <sup>9</sup> , México.	Sinvastatina, Atorvastatina, Pravastatina, Lovastatina, Fluvastatina, Cerivastatina	120 (Foram excluídos pacientes com outras comorbidades)	Dado não apresentado	12 semanas	- Colesterol total - HDL-C - LDL-C - Triglicérides	- Parâmetros de segurança não foram avaliados
Lado Lado et al. (2004) <sup>17</sup> , Espanha.	Fluvastatina.	1	78	30 dias	- Parâmetros clínicos não foram avaliados	- ALT/AST - Gama-GT - CPK

Cabré Vila et al. (2001)18, Espanha.	Sinvastatina	43 Pacientes com dislipemia refratária e outros tratamentos hipolipemiantes	70	12 meses	- Colesterol total - LDL-C - Triglicérides	- Parâmetros de segurança não foram avaliados
Novazzi et al. (1998)19, Brasil.	Lovastatina, sinvastatina (e colestiramina)	12 (Com coronariopatas)	60	8 semanas	- Colesterol total - HDL-C - LDL-C - Triglicérides - Fatores de risco	- Parâmetros de segurança não foram avaliados
Santos et al. (1998)20, Brasil.	Pravastatina	854	Entre 18 e 75	3 meses	- Perfil lipídico - Escores de Framingham - Pressão arterial;	- ALT/AST - CPK - Creatinoquinase

Siglas: AST: Transaminase Glutâmica Oxalacética; ALT: Transaminase Glutâmico Pirúvica; CPK: Creatinoquinase; HDL: High Density Lipoproteins (Proteínas de Alta Densidade); HDL-C: HDL Colesterol; LDL: Low Density Lipoproteins (Proteínas de Baixa Densidade); LDL-C: LDL Colesterol; TG: Triglicérides

**Tabela 2.** Perfil de efetividade e segurança das estatinas.

Autor/Ano de publicação e medicamentos estudados	Parâmetros de Efetividade	Parâmetros de Segurança
Domingos et al. (2012) <sup>11</sup>	- Colesterol total: Redução de 20%	Em relação à Rosuvastatina, quando ocorreram elevações, tanto das transaminases como da creatinofosfoquinase, essas não ultrapassaram os limites máximos de tolerância preconizados como critérios de suspensão desses agentes
Rosuvastatina (e ciprofibrato)	- HDL-C: Aumento de 12%	
	- LDL-C: Redução de 20%	
	- Triglicérides: Redução de 41%	
Oliveira et al. (2012) <sup>12</sup>		- Creatinina sérica: Variação negativa
Rosuvastatina	- Parâmetros clínicos não foram avaliados	- Clearance de creatinina: Variação negativa (*)
		(*) Confirmando piora da função renal após a ICP - Intervenção Coronária Percutânea
Spalvieri; Oyola (2011) <sup>10</sup>		- CPK: 12% dos pacientes apresentaram alterações musculares
Atorvastatina, Fluvastatina, Simvastatina, Rosuvastatina, Pravastatina e Lovastatina	- Parâmetros clínicos não foram avaliados em nenhuma das estatinas	- ALT: 11% dos pacientes apresentaram alterações hepáticas (principalmente alteração de ALT)
		- O estudo não quantifica as alterações nos níveis de CPK e ALT descritas e não especifica quais estatinas levaram a essas alterações
Serrano-Junior et al.(2010) <sup>13</sup> Sinvastatina e atorvastatina(e clopidogrel)	O clopidogrel não tem seu efeito antiplaquetário reduzido na presença de estatinas	- Parâmetros de segurança não foram avaliados

*Bertusso et al., 2015*

Hernandes et al. (2008) <sup>14</sup> Rosuvastatina	- Parâmetros clínicos não foram avaliados	- Quantificação de Óxido Nítrico: Aumento de 24%  - Quantificação da capacidade antioxidante total: Aumento de 13%
- Colesterol total: Redução de 35%		
- HDL-C: Redução de 5%		
- LDL-C: Redução de 32%		
Ghattas et al. (2007) <sup>1</sup> Atorvastatina “Administrada em doses não diárias”	- Triglicérides: Redução de 20%	- Parâmetros de segurança não foram avaliados
- Os resultados sugerem a administração de atorvastatina de forma não-diária (redução dos custos entre 30% e 50%)		
Bobadilha et al. (2006) <sup>15</sup> Atorvastatina	- Redução da morbimortalidade cardiovascular (*) em 37% (*) Incluindo: morte de origem cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, angina e parada cardíaca	- Parâmetros de segurança não foram avaliados
Gama et al. (2005) <sup>16</sup> Sinvastatina	- LDL-C: Valor não verificado na internação	- CPK: Valor inicial 103 U/L (40 dias antes da internação);  Valor encontrado na internação: 1.300 U/L
Meaney et al. (2004) <sup>9</sup>  Sinvastatina, Atorvastatina, Pravastatina, Lovastatina, Fluvastatina, Cerivastatina	- Colesterol total: Redução de 23% - HDL-C: Aumento de 5% - LDL-C: Redução de 25% - Triglicérides: Redução de 33%	- Parâmetros de segurança não foram avaliados
Lado Lado et al. (2004) <sup>17</sup> Fluvastatina	- Parâmetros clínicos não foram avaliados	Introdução Fluvastatina (início da terapia): 24/06 Retirada Fluvastatina: 22/07 (ingresso) Alta: 20/08  Valores ALT, AST e CPK reduziram no momento da alta (após retirada da fluvastatina): ALT de 828 UI/L para 10 UI/L, AST de 1.360 UI/L para 21 UI/L, CPK 21.940 UI/L para 60 UI/L
Cabré Vila et al. (2001) <sup>18</sup> Sinvastatina	- Colesterol total: Redução de 27,75%  - LDL-C: Redução de 31,6% - Triglicérides: Redução de 9,39%	- Parâmetros de segurança não foram avaliados
Novazzi et al. (1998) <sup>19</sup> Lovastatina, sinvastatina (e colestiramina)	- Colesterol total: Redução de 16,92% - HDL-C: Aumento de 26,87% - LDL-C: 31,53% - Triglicérides: Aumento de 11,69%	- Parâmetros de segurança não foram avaliados
Santos et al. (1998) <sup>20</sup> Pravastatina	- Pravastatina: redução nos níveis de TG (26%)	Durante o seguimento não foram diagnosticadas alterações hepáticas ou musculares graves.

Siglas: AST: Transaminase Glutâmica Oxalacética; ALT: Transaminase Glutâmico Pirúvica; CPK: Creatinoquinase; HDL: High Density Lipoproteins (Proteínas de Alta Densidade); HDL-C: HDL Colesterol; LDL: Low Density Lipoproteins (Proteínas de Baixa Densidade); LDL-C: LDL Colesterol.

As estatinas mais estudadas foram a rosuvastatina, seguida pela sinvastatina e atorvastatina; certamente porque estas se apresentam como fármacos com melhor relação custo/benefício para o tratamento de dislipidemias e devido ao seu maior espectro de uso na prática clínica<sup>4</sup>. Neste contexto é importante destacar que a atorvastatina em doses superiores a 40 mg/dia, a rosuvastatina > 10 mg / dia, e a sinvastatina > 40 mg /dia têm se mostrado equivalentes em termos de redução de LDL e de colesterol total<sup>21</sup>.

Em relação ao tamanho amostral encontrado nos estudos, verificou-se uma ampla variação. Foram encontrados estudos que acompanharam apenas um paciente, como os estudos de Lado Lado et al. (2004)<sup>17</sup> e Gama et al. (2005)<sup>16</sup>; e estudos que apresentaram um tamanho amostral mais amplo, como o estudo de Domingos e colaboradores. (2012)<sup>11</sup>, que acompanharam 648 pacientes, o estudo de Spalvieri e Oyola (2011)<sup>10</sup>, que acompanharam 623 pacientes e o estudo de Oliveira e colaboradores (2012)<sup>12</sup>, que estudou 135 pacientes. Esta diferença significativa de tamanho amostral evidencia a necessidade de análise em conjunto das evidências existentes para tomada de decisões na prática clínica, visto que, evidências isoladas com tamanhos amostrais reduzidos podem conter vieses significativos intrínsecos e não representar a realidade clínica.

A faixa etária analisada e/ou idade média dos pacientes teve também uma ampla variação. O estudo de Santos et al. (1998)<sup>20</sup>,

por exemplo, apresentou uma faixa etária de pacientes entre 18 e 75 anos, enquanto que o estudo de Serrano-Junior, et al.(2010)<sup>13</sup>, apresentou uma faixa etária entre 40 e 80 anos. Porém, de uma forma geral, a faixa etária mais estudada ficou próxima dos 60 anos de idade. De acordo com os dados encontrados, não houve variação significativa na efetividade das estatinas de acordo com as faixas etárias estudadas. Atualmente os estudos não demonstram diferenças significativas de efetividade e/ou segurança das estatinas nas diferentes faixas etárias<sup>22</sup>.

Quando analisado o tempo de acompanhamento aos pacientes dos estudos selecionados houve uma grande variação entre eles, sendo verificados estudos mais curtos, com duração de 30 dias, Lado Lado et al. (2004)<sup>17</sup>, seis meses, Hernández, et al. (2008)<sup>14</sup> e Spalvieri e Oyola (2011)<sup>10</sup>, e treze meses, Oliveira et al. (2012)<sup>12</sup>; e estudos mais longos, que duraram até cinco anos, como o estudo de Domingos et al. (2012)<sup>11</sup>.

Nesse contexto é válido destacar a importância de estudos longitudinais, que permitem verificar os efeitos dos medicamentos a longo prazo, visto que muitos eventos adversos aparecem após longos períodos de uso dos medicamentos. Neste contexto é válido destacar eventos adversos que não foram encontrados/descritos nos estudos selecionados, como por exemplo, a possível associação entre o uso de estatina e dores na panturrilha<sup>23</sup> e a incidência de

diabetes em pacientes com fatores de risco pré-existent<sup>24, 25</sup>.

Dentre os estudos selecionados, observou-se que as estatinas reduzem o colesterol total em torno de 25%, LDL-C de 28%, triglicérides de 25% e aumento médio de HDL-C de 15%<sup>1,9,11,18,19</sup>. Dentre esses dados, destaca-se o estudo de Cabré Vila et al. (2001)<sup>18</sup>, que apresentou redução média de 83,6 mg/dL de colesterol total, 65,8 mg/dL de LDL-C e 20,2 mg/dL de triglicérides entre os pacientes após um ano de tratamento com sinvastatina.

Ghattas e colaboradores (2007)<sup>1</sup>, apresentaram relatos de efetividade semelhantes aos descritos por Cabré Vila et al. (2001)<sup>18</sup>, que observaram que após dezoito semanas de tratamento com atorvastatina, conseguiu-se uma redução de 31,1%, 42,4% e 16,3% nos níveis de colesterol total, LDL-C e triglicérides, respectivamente. Foi observado ainda aumento de 6% nos níveis de HDL-C. Dados esses que corroboram com as Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias<sup>26</sup>, as quais mostraram que as estatinas podem reduzir o LDL-C de 15% a 55% em adultos, reduzir os TG de 7% a 28% e elevar o HDL-C de 2% a 10%. Ainda em relação à atorvastatina, é válido destacar que o seu uso não diário, em função da longa meia vida de eliminação, tem sido avaliado como uma estratégia farmacológica para minimização de custos<sup>1</sup>.

Com relação à redução nos níveis de LDL-C observou-se que as variações de efetividade ocorreram entre 20%

(Rosuvastatina) a 32% (Atorvastatina), e enquanto que os níveis de triglicérides reduziram de 10% (Sinvastatina) a 41% (Rosuvastatina). Observou-se ainda variação no aumento de HDL-C, entre 5% (Rosuvastatina e Sinvastatina) e 30% (Sinvastatina)<sup>1, 9, 11, 18, 19</sup>. A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias<sup>26</sup> e o estudo de Feliciano-Alfonso (2013)<sup>27</sup> apresentam dados semelhantes em relação à diferença de efetividade entre as estatinas<sup>26</sup>. Além da variabilidade entre as estatinas, é importante considerar que a redução nos níveis de colesterol total possui uma relação linear com a dose utilizada<sup>26, 28</sup>.

Ainda em relação à efetividade, vale destacar o estudo de Ghattas e Pimenta (2007)<sup>1</sup>, que utilizou doses não diárias de atorvastatina. Levando em conta a farmacocinética desse fármaco, é possível visualizar reduções de LDL-C e Colesterol total num prazo de 24 a 72 horas. Sua descontinuidade promove aumento de colesterol total em média 48 horas após a suspensão, e de LDL-C e apo-B dentro de 72 horas; assim verificou-se que a não tomada diária foi capaz de manter resultados eficazes a custos inferiores<sup>1</sup>.

O estudo de Domingos et al. (2012)<sup>11</sup>, avaliou a efetividade das estatinas associada à terapia antirretroviral. Sabe-se que os antiretrovirais aumentam perfil lipídico, gerando assim elevação significativa da morbimortalidade cardiovascular em pacientes com Vírus da Imunodeficiência Humana. Após

um acompanhamento de cinco anos, observou-se que as concentrações séricas de triglicérides e de colesterol total foram significativamente menores do que as obtidas antes do tratamento, demonstrando que o ciprofibrato, a rosuvastatina ou a combinação de ambos pode ser considerada tratamento hipolipemiante efetivo, seguro e com boa tolerância nos pacientes com HIV submetidos à terapia antirretroviral. Quando comparado com outros estudos, a redução dos níveis de colesterol total, LDL-C e triglicérides não foram prejudicados pelo uso concomitante de antirretrovirais<sup>11</sup>.

Além dos dados de efetividade sobre o perfil lipídico, vale destacar a ação das estatinas relacionadas a fatores de risco. As estatinas estão associadas à redução de eventos cardiovasculares, e isquêmicos, e a rosuvastatina tem se demonstrado mais efetiva na melhoria destes parâmetros<sup>27</sup>. Bobadilla et al. (2006)<sup>15</sup> verificou uma redução de morbimortalidade cardiovascular em 37%, incluindo morte de origem cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, angina e parada cardíaca com uso de atorvastatina.

Em relação aos parâmetros de segurança, destacam-se os dados encontrados por Spalvieri e Oyola (2011)<sup>10</sup>, os quais estudaram concomitantemente as seis estatinas atualmente disponíveis no mercado. Dos 623 pacientes estudados, 23% apresentaram pelo menos um evento adverso ao longo do tratamento; dos quais 11% correspondiam a manifestações musculares, incluindo miopatias

leves e moderadas observadas através do aumento da enzima CK. Aproximadamente 12% dos pacientes apresentaram eventos adversos a nível hepático, demonstrando alterações nas transaminases, em especial nas dosagens de ALT. Destaca-se, ainda, que 11 pacientes apresentaram ambas as alterações, musculares e hepáticas. É importante destacar que o relato de efeitos adversos ocorreu com o uso das estatinas em geral.

Eventos adversos ocasionados pelas estatinas são raros, porém podem ser graves e até fatais<sup>16,29</sup>. Entre eles, a miopatia é o mais comum e pode surgir em se um amplo espectro clínico, variando desde mialgia com ou sem elevação da creatinoquinase (CK) até a rabdomiólise. Nos estudos clínicos, a incidência de miopatia é muito baixa (0,1% a 0,2%) e não está relacionada com a dose, no entanto, a miopatia pode exacerbar se o uso de estatina estiver associado à prática de atividade física<sup>30</sup>. Toxicidade hepática é muito rara, e cerca de 1% dos pacientes apresentam aumentos das transaminases superiores a três vezes o limite superior recomendado, e essa elevação frequentemente diminui, mesmo sem interrupção da terapia. Portanto a dosagem de transaminases só é aconselhada 6 a 12 semanas após introdução ou aumento de dose das estatinas<sup>26</sup>.

## Considerações Finais

A diversidade de tamanho amostral e a heterogeneidade no perfil dos participantes incluídos nos estudos não permitem uma comparação entre os parâmetros de efetividade das estatinas. No entanto, não se observou ampla diversidade em relação à redução do colesterol total, LDL-C, triglicérides e aumento médio de HDL-C. Em relação ao perfil de segurança, observou-se que os eventos adversos mais prevalentes das estatinas estão relacionados a alterações musculares (com aumento dos níveis de CPK) e de alterações hepáticas (com aumento dos níveis de ALT e AST).

## Referências

1. Ghattas AE, Pimenta J. Eficácia da Atorvastatina sem Administração Diária. *Arq Bras Cardiol* 2007, 89(5): 325-332.
2. Moreira RO. Perfil Lipídico de Pacientes Com Alto Risco para Eventos Cardiovasculares na Prática Clínica Diária. *Arq. Bras. Endocrinol Metab.* 2006, 50(3).
3. Denardi DCF, Salgado JM, Moreira R.. Efeito da dieta, estatina e ácidos graxos ômega-3 sobre a pressão arterial e a lipidemia em humanos. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* 2009; 29: 863-867.
4. Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Quim. Nova.*,2007; 30 (2): 425-430.
5. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. V Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2007, 88 (I).
6. Jorge PAR, Almeida EA, Ozaki MR, Jorge M, Carneiro A. Efeitos da atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina sobre a função endotelial, a peroxidação lipídica e a aterosclerose aórtica em coelhos hipercolesterolêmicos. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005, 84(4): 314-319.
7. Kostapanos MS, Elisaf MS. JUPITER and satellites: Clinical implications of the JUPITER study and its secondary analyses. *World J Cardiol.* 2011, 26; 3(7): 207-214.
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* 2009, 10(62):1-34.

9. Meaney E, Vela A, Ramos A, Alemão E, Yin D. Cumplimiento de las metas con reductores del colesterol en pacientes mexicanos: El estudio COMETA México. *Gac. Méd. Méx.* 2004, 140(5): 493-501.
10. Spalvieri MP, Oyola ME. Estatinas: incidencia de efectos adversos Statins: incidence of adverse effects Estatinas: incidência de efeitos adversos. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2011, 45(4): 727-738.
11. Domingos H, Cunha RV, Paniago AMM, Souza AS, Rodrigues RL et al.. Rosuvastatina e Ciprofibrato no Tratamento da Dislipidemia em Pacientes com HIV. *Arq Bras Cardiol.* 2012, 99(5): 997-1007.
12. Oliveira MS, Martins KBA, Costa Jr JR, Abizaid A, et al. Impacto na função renal de uma dose de reforço de Rosuvastatina prévia a intervenção coronária percutânea eletiva nos pacientes em uso crônico de estatina. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2012, 20(3): 303-308.
13. Serrano-Júnior CV, Soeiro AM, Araújo LF, Jabot B et al. Ausência de Interação Clopidogrel-Estatina em Pacientes Submetidos a Implante de “Stent” Coronariano. *Arq Bras Cardiol.* 2010, 95(3): 321-327.
14. Hernández SN, Molina JJF, Lomelí HI, Sánchez CM et al. Impacto del uso de rosuvastatina en los primeros días de un síndrome coronario agudo en la función endotelial y el poder oxidativo. *Archivos de cardiología de México*, 2008, 78(4): 379-383.
15. Bobadilla JF, de AS EL, Troncoso IA, Gómez RM, et al. Análisis coste-efectividad del uso de atorvastatina en pacientes diabéticos de tipo 2: modelo farmacoeconómico del estudio CARDS, *An. Med. Interna (Madrid)*, 2006, 23(5): 213-219.
16. Gama MPR, Pellegrinello S, Alonso SSQ, Coelho JF, et al. Rabdomiólise Debido ao Uso de Estatina em Altas Doses: Relato de Caso. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005, 49(4): 604 – 609.
17. Lado Lado FL, Moreno CR, Sanjurjo SC, Parrondo D, et al. Rabdomiolisis y fallo renal por estatinas: también con fluvastatina. *An. Med. Intrena (Madrid)*: 2004, 21(5): 235-237.
18. Cabré Vila JJ, Ortega Vila Y, López AG, Córcoles AV. Eficacia de la atorvastatina en el tratamiento de las dislipemias refractarias. *Medifam*, 2001, 11(2): 65-72.
19. Novazzi JP, Pinto LESA, Auriemo C, Martinez TLR. Terapia Combinada de Colestiramina e Inibidores da HMGCoA Redutase na Prevenção Secundária da Doença Coronária, *Arq Bras Cardiol*, 1998, 70(3): 155 – 158.

20. Santos RD, Maranhão RC, et al. Comparação entre homens e mulheres hipercolesterolêmicos de alto risco de desenvolvimento de aterosclerose. Estudo dos fatores de risco e da resposta ao tratamento com Pravastatina. *Arq Bras Cardiol*, 1998, 70(6): 383-387.
21. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Ades AE. Dose comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Aug; 20(4):658-70.
22. Walker DB, Jacobson TA. Initiating statins in the elderly: the evolving challenge. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Apr; 15(2):182-7.
23. Wu JS, Buettner C, Smithline H, Ngo LH, Greenman RL. Evaluation of skeletal muscle during calf exercise by 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy in patients on statin medications. *Muscle Nerve*. 2011 Jan; 43(1):76-81.
24. Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol*. 2011 Jul; 26(4):342-7.
25. Park ZH, Juska A, Dyakov D, Patel RV. Statin-associated incident diabetes: a literature review. *Consult Pharm*. 2014; 29(5): 317-34.
26. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2013, 101 (4): 1.
27. Feliciano-Alfonso JE. Rosuvastatin: Role in Cardiovascular High-risk Patient. *Rev. Fac. Med*. 2013, 61(1): 41-51.
28. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, 11.
29. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. , 2007, 24: 370 (9601): 1781-90.
30. Meador BM, Huey K. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. *Muscle Nerve*, 2010, 42: 469–476.